

Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. В. И. Ульянова-Ленина

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра общей физики

На правах рукописи

Гадиев Тимур Артурович

ДВУМЕРНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР NOESY В ИЗУЧЕНИИ
ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ МОНОМЕРНЫХ И
ДИМЕРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАЛИКС[4]АРЕНОВ В
РАСТВОРАХ

01.04.07 — физика конденсированного состояния

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Казань — 2007

Работа выполнена на кафедре общей физики и в лаборатории Исследования структуры органических соединений Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный университет им. В. И. Ульянова–Ленина»

Научный руководитель: доктор химических наук
профессор Клочков В. В.

Научный консультант: доктор химических наук
Каратаева Ф. Х.

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,
профессор Скирда В. Д.

доктор физико-математических наук,
Крушельницкий А. Г.

Ведущая организация: Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН, г. Казань

Защита состоится 27 декабря в 16 ч. 30 мин. на заседании Диссертационного совета Д 212.081.15 при Казанском государственном университете по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская 18.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н. И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат, заверенные гербовой печатью организации, просьба направлять по указанному адресу в двух экземплярах не позднее, чем за две недели до защиты.

Автореферат разослан “_____” _____ 2007.

Учёный секретарь Диссертационного совета
доктор физико-математических наук, профессор Ерёмин М. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Объект исследования и актуальность темы. Современные возможности спектроскопии ЯМР позволяют исследовать не только внутренние свойства вещества, включая геометрию и пространственное строение, но и свойства, проявляющиеся при взаимодействии молекул друг с другом, например, такие, как способность макроциклических систем к комплексообразованию по типу «гость-хозяин» и т. д.

Среди прочих методик ЯМР, позволяющих решать подобные задачи, наиболее подходящей является двумерная спектроскопия ЯМР NOESY. Следует отметить, что двумерная спектроскопия NOESY недостаточно адаптирована к исследованию пространственной структуры молекул, попадающих под условие быстрого движения ($\omega_0\tau_c \ll 1$; τ_c — время корреляции, ω_0 — резонансная частота ядер). Поэтому весьма ответственным является выбор наиболее удобного подхода для получения количественной информации о межпротонных расстояниях в молекулах, ошибка измерения в которых была бы минимальна. В настоящее время нет также единой концепции влияния среды на геометрические параметры, характеризующие конформацию циклических соединений. Поэтому вопрос об изменении пространственной структуры циклов, определяемой методом двумерной спектроскопии ЯМР NOESY, при смене среды также весьма интересен.

В качестве объектов исследования были выбраны производные каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов различного строения, находящиеся в разных конформационных состояниях, а также димерная супрамолекулярная система — димер тетратолилмочевины каликс[4]арена тетрапентилового эфира с включенной в качестве «гостя» молекулой бензола. Эти соединения представляют интерес как универсальные строительные блоки для синтеза разнообразных, в том числе новых супрамолекулярных соединений и наноструктур.

Целью настоящей работы являлось изучение пространственного строения вновь синтезированных производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР ^1H в растворах; отработка и реализация подхода ЯМР NOESY для количественного определения межпротонных расстояний в конформационно жестких циклах, выявление эффектов среды на эти геометрические параметры, а также изучение влияния типа заместителей каликс[4]аренового обода на пространственную структуру соединений.

Научная новизна.

1. Для адаптации традиционного метода NOESY ЯМР спектроскопии к анализу молекул с малым временем корреляции τ_c (условие предельного сужения линий) и использованию сокращенных релаксационных задержек модифицирован подход, основанный на вычислении усредненной относительной

интегральной интенсивности (S. Macura, J. Magn. Reson., 1986, v. 70., p. 493–499), позволяющий существенно сократить необходимое время эксперимента для получения информации о молекулярной структуре органических соединений. Определены основные факторы, влияющие на точность измерений.

2. Методами одно- и двумерной спектроскопии ЯМР ^1H (COSY, NOESY) изучен ряд вновь синтезированных производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов различного строения. Получены спектральные характеристики и определены конформации молекул.
3. Методами спектроскопии ЯМР NOESY измерены межпротонные расстояния и определена пространственная структура в конформационно жестких системах в различных растворителях.

Научная и практическая ценность.

1. Предложенная методика позволяет эффективно исследовать структуру органических соединений с малым временем корреляции. С помощью предложенного метода был изучен ряд производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов. Соединения подобного типа используются в качестве исходных материалов для синтеза новых супрамолекулярных систем. Установленные конформации, спектральные параметры ЯМР и измеренные межпротонные расстояния в изученных соединениях могут быть использованы в качестве справочного материала.
2. Установлена хорошая сходимость результатов теоретического моделирования структур и экспериментального определения межпротонных расстояний, что доказывает эффективность применения усовершенствованной методики измерения межпротонных расстояний в молекулах, характеризующихся большим и малым временем корреляции.

Обоснованность и достоверность результатов подтверждается согласием с аналогичными исследованиями, проводимыми другими методами, в частности, с данными численного моделирования на основе квантово-механических расчетов и рентгеноструктурного анализа.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Апробация работы. Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих семинарах и конференциях: IX, X, XI, XII Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар-Ола, 2002, 2003, 2004, 2005), молодежная научная школа «Новые аспекты применения магнитного резонанса» (Казань, 2000), Всероссийская конференция «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» (Казань, 2000, 2005), I Научная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов

«Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2000), VI Международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Ростов-на-Дону, 2002), Молодежная научная школа «Актуальные проблемы магнитного резонанса и его приложений» (Казань, 2002), XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии (Казань, 2003).

Публикация результатов исследований. По материалам диссертации опубликовано 14 работ, из них 3 статьи в центральной печати, 3 — в сборниках статей, 8 — тезисы докладов.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы.

Диссертационная работа выполнена на кафедре общей физики и в научно-исследовательской лаборатории «Изучения Строения Органических Соединений» химического факультета Казанского государственного университета в соответствии с планами грантов — Российского фонда фундаментальных исследований (гранты №99-03-32234а, 03-03-33112а, 06-03-32101а), а также ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2006–2008)» — «ЯМР исследование структуры малых молекул, введенных в лиотропную среду, механизмов диффузии малых амфифильных молекул (лекарств) в средах, содержащих водную и лиотропную фазу (биологические мембраны)».

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность исследуемой проблемы, сформулирована цель и задачи диссертационной работы, перечислены полученные в диссертации новые результаты, их практическая ценность, представлены положения, выносимые на защиту, и описана структура диссертации.

В первой главе изложены общие положения теории одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР. Рассмотрена двухспиновая система, механизмы релаксации и проявления ядерного эффекта Оверхаузера, приведены общие положения теории двумерной спектроскопии NOESY для жестких систем и систем с химическим обменом.

Также в главе рассмотрены характерные особенности поведения спиновых систем в предельных случаях быстрого и медленного движения. Характер приближения определяется значением параметра $\omega\tau_c$, где ω — резонансная частота, а τ_c — характерное время корреляции спиновой системы.

Вторая глава посвящена описанию объектов исследования; описана техника проведения экспериментов и условия записи спектров ЯМР.

Каликс[*n*]арены — это класс макроциклических соединений, основными составляющими элементами которого являются фенольные и метиленовые группы. Термин «каликс[*n*]арен» был введен в литературу Гютше с сотрудниками в 1978 г (Gutsche, C. D., J. Org. Chem., 1978, v. 43, №25, p. 4905–4906). «Каликс» (κνλιξ) —

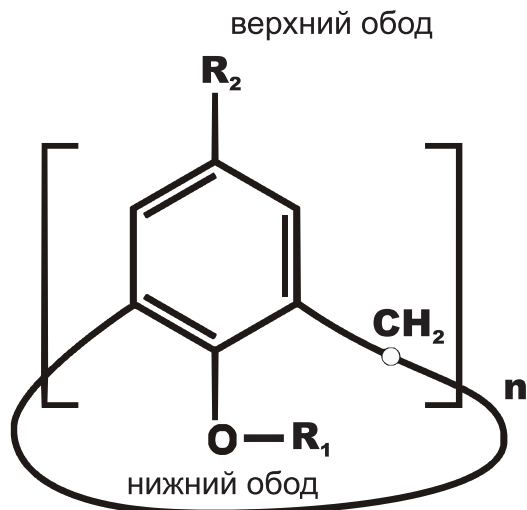


Рис. 1: Схематическое представление структуры молекулы каликсарена.

от греческого «чаша, кубок» — говорит о специфической, корзиноподобной форме молекулы, «арен» свидетельствует о наличии ароматических циклов в макроциклическом ансамбле (рис. 1).

Многочисленные исследования показали, что производные каликсарена могут существовать в различных конформациях, поскольку две вращательные степени свободы фенольных групп в составе молекулы дают множество возможных вариантов равновесной конформации.

В данной работе объектами исследования являлись макроциклические производные каликс[4]аренов. Данная группа макроциклов образует 4 устойчивые конформации: «конус», «частичный конус», «1,2-альтернат» и «1,3-альтернат» (рис. 2).

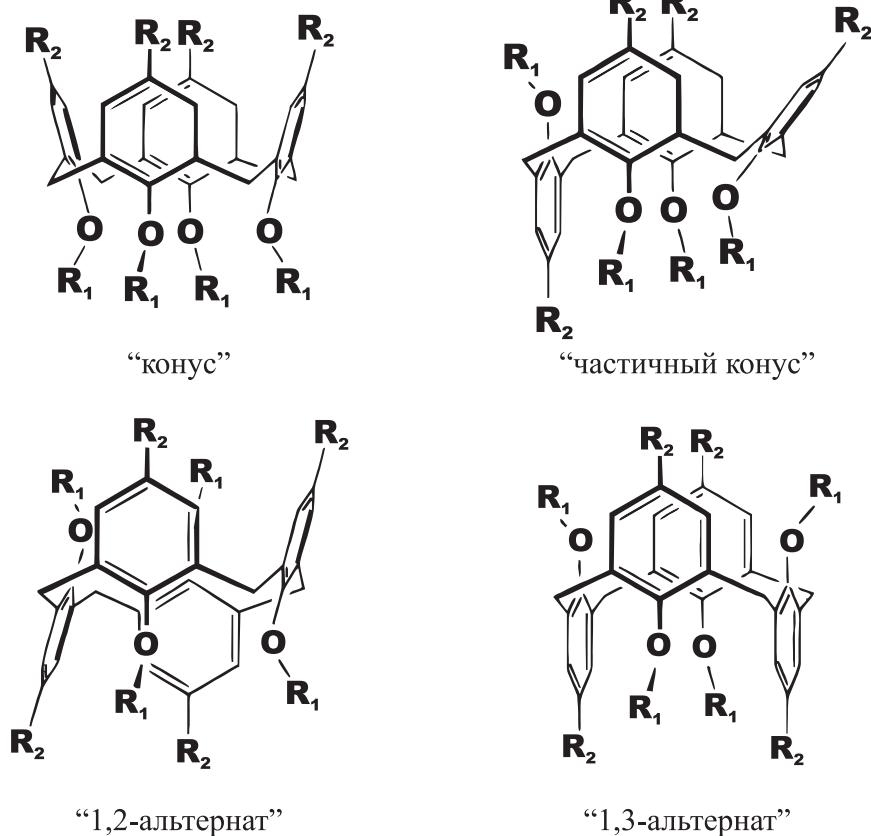


Рис. 2: Устойчивые конформации молекулы каликс[4]арена.

В главе перечислены химические названия и нумерация исследованных соединений.

- (Ia) Монозамещенный *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арен, содержащий в качестве заместителя нижнего обода группу $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ в положении 3, и гидроксильные группы $-\text{OH}$ в положениях 1, 2 и 4.
- (Ib) 1,3-дизамещенный *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арен с замещением нижнего обода группой $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ в положениях 1 и 3.
- (II) Дизамещенный каликс[4]арен, соединенный по нижнему ободу орто-ксиленовым мостиком в положениях 1 и 3.
- (III) Тетразамещенный *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арен с замещением нижнего обода группой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OH}$.
- (IV) Тетразамещенный *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арен с замещением нижнего обода группой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$.
- (Va) Бискаликс[4]арен, соединенный двумя *пара*-ксиленовыми мостиками по нижнему ободу в положении 1 и 3.
- (Vb) Бискаликс[4]арен, соединенный двумя *орто*-ксиленовыми мостиками по нижнему ободу в положениях 1 и 3.
- (Vc) Бискаликс[4]арен, соединенный двумя диэтиленгликолевыми мостиками по нижнему ободу в положении 1 и 3.
- (VI) Димер тетратолилмочевины каликс[4]арена тетрапентилового эфира.

Экспериментальные исследования объектов в растворах проводилось методами спектроскопии ЯМР с использованием современных методик. В качестве растворителей использовались органические растворители, широко используемые в спектроскопии ЯМР: хлороформ (CDCl_3), бензол (C_6D_6), хлористый метилен (CD_2Cl_2), ацетон ($((\text{CD}_3)_2\text{CO})$), ацетонитрил (CD_3CN). Чистота растворителей контролировалась по спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C . Все образцы готовились в стандартных 5 мм ампулах. Рабочие концентрации веществ составляли от 0,5% до 1% по массе.

Все одномерные и двумерные (COSY и NOESY) спектры записаны на многофункциональном импульсном спектрометре ЯМР с фурье-преобразованием «Unity-300» фирмы «Varian Associates Inc.» (США), с рабочей частотой 299,94 МГц на ядрах ^1H и 75,42 МГц на ядрах ^{13}C .

При расшифровке спектров сложных спиновых систем для отнесения групп линий использовалась двумерная последовательность ЯМР ^1H COSY, входящая в пакет программ ЯМР спектрометра «Unity-300». Измерение констант скорости кросс-релаксации и межпротонных расстояний проводилось на основе изучения двумерных ЯМР-спектров NOESY, полученных либо с помощью стандартной последовательности, либо с применением сокращенной релаксационной задержки (Fast NOESY).

При записи двумерных спектров использовались рекомендации, описанные в руководстве по эксплуатации спектрометра

«Unity-300». Для уменьшения неточности калибровки 90° импульсов использовались импульсные последовательности с фазовыми циклами. При записи спектров NOESY использовалась фазочувствительная импульсная последовательность.

Моделирование молекулярных структур исследуемых соединений производилось при помощи программы МОРАС. Для модели оптимизации в качестве базиса использовались методы AM1 и PM3, дающие наибольшую точность в определении величины межъядерных расстояний для атомов водорода и углерода.

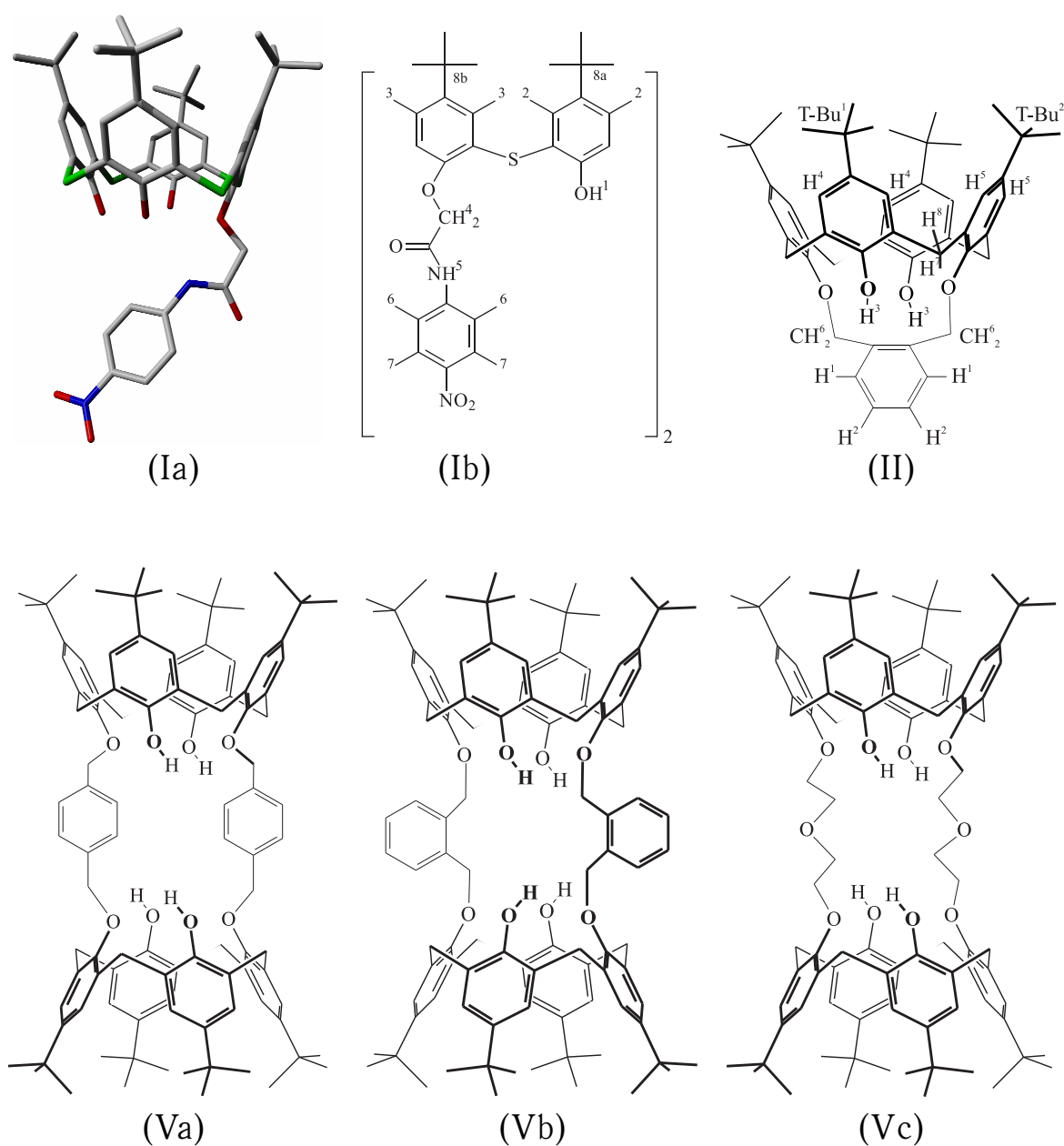


Рис. 3: Структуры исследуемых соединений (I)–(Vc)

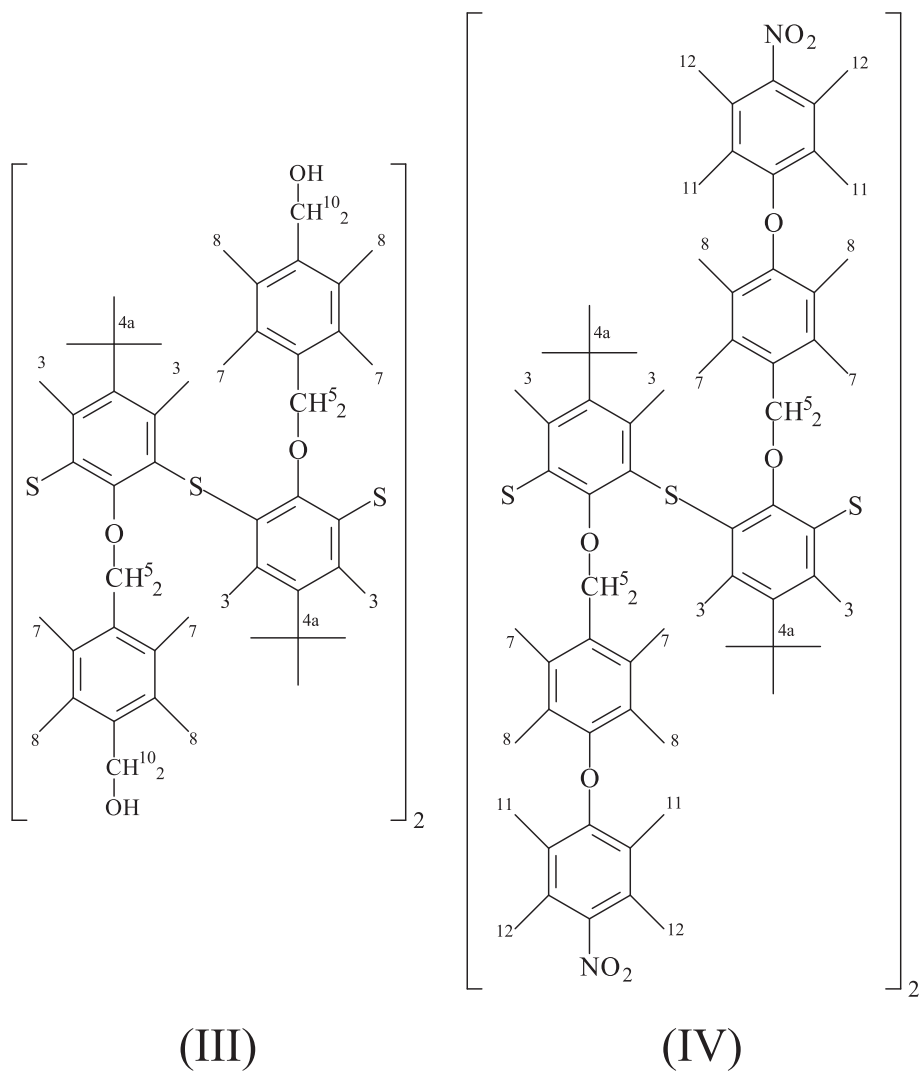


Рис. 4: Структуры исследуемых соединений (III), (IV)

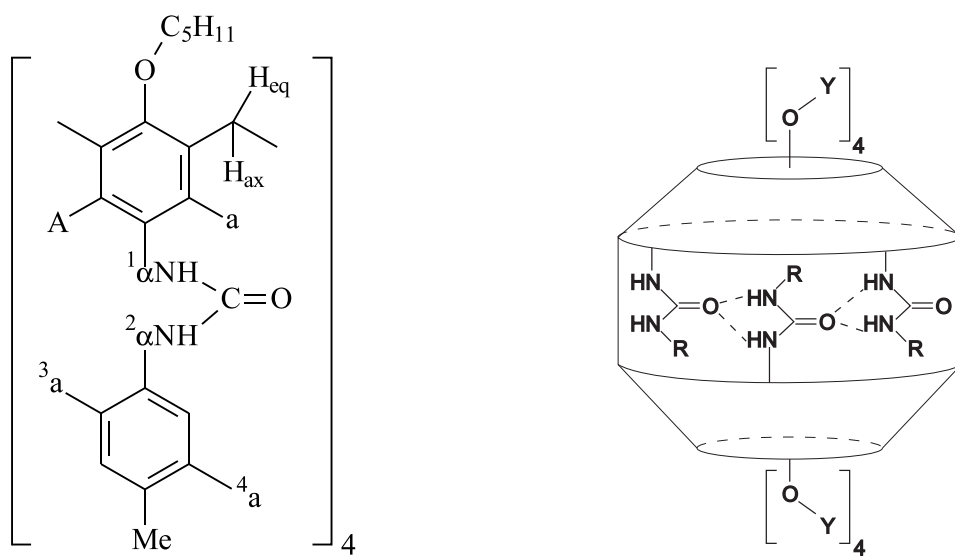


Рис. 5: Структура каликс[4]аренового скелета и схема димеризации соединения (VI).

Третья глава посвящена методам определения межпротонных расстояний в растворах для конформационно жестких молекул на основе двумерной спектроскопии ЯМР NOESY.

Ключевым моментом всех экспериментальных методик является получение зависимости величин интегральных интенсивностей пиков двумерного спектра от времени смешивания. Из этой зависимости с помощью различных методов обработки и интерпретации экспериментальных данных извлекают информацию о значениях констант скорости кросс-релаксации. В зависимости от используемого метода требуется накопить некоторое количество экспериментальных NOESY-спектров, измеренных при различных значениях τ_m .

С целью упрощения анализа зависимости интегральных интенсивностей от времени смешивания τ_m используют приближение начальной скорости. Начальная скорость изменения интегральной интенсивности пика двумерного спектра a_{ij} пропорциональна соответствующему матричному элементу R_{ij} кросс-релаксационной матрицы \mathbf{R} . Для кросс-пиков скорость изменения интенсивности будет прямо пропорциональна константам скорости кросс-релаксации σ_{ij} . Сами константы скорости кросс-релаксации между ядрами i и j обратно пропорциональны расстоянию между данными ядрами:

$$\sigma_{ij} \sim \frac{n_i \tau_c}{r_{ij}^6}. \quad (1)$$

При известном расстоянии r_{cal} между одной калибровочной парой ядер с соответствующей константой скорости кросс-релаксации σ_{cal} можно из относительных значений констант кросс-релаксации определить расстояния между остальными взаимодействующими ядрами:

$$r_{ij} = r_{\text{cal}} \left(\frac{\sigma_{\text{cal}}}{\sigma_{ij}} \right)^{1/6}. \quad (2)$$

Выражение (2) также можно записать в виде:

$$r_{ij} = r_{\text{cal}} \left(\frac{\sigma_{\text{cal}}^0}{\sigma_{ij}^0} \right)^{1/6}, \quad (3)$$

где

$$\begin{aligned} \sigma_{\text{cal}}^0 &= \frac{\sigma_{\text{cal}}}{n_{\text{cal}}}, \\ \sigma_{ij}^0 &= \frac{\sigma_{ij}}{n_i}. \end{aligned} \quad (4)$$

При исследовании молекул с малым временем корреляции ($\omega \tau_c \ll 1$) методом двумерной спектроскопии ЯМР следует учитывать ряд особенностей данных систем, затрудняющих получение адекватных результатов.

Прежде всего, это относительно небольшие значения интегральной интенсивности кросс-пиков, наблюдаемые в спектрах малых молекул. Малая интенсивность кросс-пиков зачастую оказывается недостаточной для обнаружения и измерения, теряясь на фоне шума. Малая величина отношения сигнал/шум заставляет при проведении измерений использовать большое число накоплений сигнала, что многократно увеличивает необходимое время эксперимента. Это, в свою очередь, усугубляет влияние других отрицательных факторов, таких как дрейф экспериментальных параметров и изменение свойств самого образца с течением времени.

Вторым по значимости фактором, влияющим на эксперименты спектроскопии NOESY, является релаксационная задержка между сериями импульсов, необходимая для восстановления начальной намагниченности и позволяющая предотвратить эффект насыщения. Для достижения данного результата длительность импульсной последовательности D должна быть существенно больше времени продольной релаксации T_1 . На практике принято считать, что при соблюдении условия

$$D > 5T_1 \quad (5)$$

намагниченность успевает практически полностью восстановить равновесное значение, и эффекты продольной интерференции, вызванной насыщением, можно считать пренебрежимо малыми.

Известно, что молекулы с короткими временами корреляции (характерными для малых молекул и невязких растворов) обладают существенно бóльшими значениями времен спин-решеточной релаксации T_1 . Время одного двумерного эксперимента NOESY для таких молекул может достигать десятков часов, что создает дополнительные трудности и усугубляет влияние эффектов дрейфа параметров.

Было показано, что в целом ряде случаев можно отступить от условия (5), уменьшив значение релаксационной задержки сверх обычного. Данная методика, основанная на использовании неполной релаксационной задержки, получила название Fast NOESY. Было показано, что ее применение во многих случаях позволяет кардинально уменьшить время эксперимента за счет незначительной потери в точности определения констант кросс-релаксации и межпротонных расстояний исследуемого соединения.

Оптимальное значение параметра D , при котором для заданного значения отношения сигнал/шум необходимое время эксперимента будет наименьшим, приближенно равно:

$$D_{\text{opt}} \approx 1,256 T_1 \quad (6)$$

При вычислении значения параметра D в таком эксперименте, для интересующей группы ядер выбирается наибольшее значение времени релаксации T_1 из всех имеющихся в группе.

Нужно отметить, что при использовании неполной релаксационной задержки интенсивность парных кросс-пиков меняется несимметрично. Поэтому при анализе приходится либо учитывать

различие в значениях парных кросс-пиков, вычисляя интенсивности в отсутствие насыщения, либо использовать другие методы обработки данных, таких как нормировка кросс-пиков на соответствующие им диагональные. Последний способ обладает рядом преимуществ, на которых стоит остановиться подробнее.

В работе (S. Macura J. Magn. Reson. 1986., v. 70., p. 493–499) был предложен усовершенствованный метод анализа данных спектроскопии NOESY в приближении начальной скорости, основанный на вычислении отношений интегральных интенсивностей кросс-пиков к соответствующим им диагональным. Он позволяет облегчить анализ зависимости экспериментальных данных от времени смешивания и улучшить точность определения констант скорости кросс-релаксации.

Характер зависимости от времени смешивания τ_m интегральных интенсивностей кросс-пиков и соответствующих им диагональных пиков может быть представлен следующим образом:

$$|a_{ij}(\tau_m)| = a_{0j} \left(\sigma_{ij}\tau_m - \frac{\sigma_{ij}\tau_m^2}{2}(\rho_{ii} + \rho_{jj}) - \frac{\tau_m^2}{2} \sum_{k \neq i,j}^n \sigma_{ik}\sigma_{kj} + \dots \right) \quad (7)$$

$$|a_{jj}(\tau_m)| = a_{0j} \left(1 - \rho_{jj}\tau_m + \frac{\tau_m^2}{2} \sum_{k=1}^n R_{jk}R_{kj} - \dots \right) \quad (8)$$

Учитывая, что $n_i a_{0j} = n_j a_{0i}$, из выражений (7) и (8) можно выразить нормированную интенсивность кросс-пика, выраженную через отношение абсолютной интегральной интенсивности кросс-пика к взвешенной интегральной интенсивности соответствующих диагональных пиков:

$$a_{ij}^*(\tau_m) = \frac{a_{ij}(\tau_m)}{\frac{1}{2}n_j a_{ii}(\tau_m) + \frac{1}{2}n_i a_{jj}(\tau_m)} \quad (9)$$

Использование подобной нормировки позволяет улучшить зависимость получаемой величины от времени смешивания и упростить анализ за счет того, что полученная зависимость близка к линейной. Однако предложенный метод не учитывает нарушение симметрии двумерного спектра, возникающей вследствие эффектов насыщения при использовании неполной релаксационной задержки.

С целью адаптации данного метода к анализу молекул с малым временем корреляции и использованию сокращенных релаксационных задержек мы усовершенствовали данный подход путем перехода к вычислению усредненной относительной интегральной интенсивности. Вычисление усредненного отношения интегральных интенсивностей кросс-пиков к диагональным позволяет упростить зависимость за счет уничтожения наиболее значимых по величине слагаемых второго порядка относительно τ_m . Таким образом, зависимость выражения $\frac{1}{2} \left\{ \frac{1}{n_i} \frac{|a_{ij}(\tau_m)|}{|a_{jj}(\tau_m)|} + \frac{1}{n_j} \frac{|a_{ji}(\tau_m)|}{|a_{ii}(\tau_m)|} \right\}$ от времени смешивания можно с высокой точностью считать линейной, причем

для значений τ_m гораздо больших, чем это позволяет обычное приближение начальной скорости первого порядка.

$$\frac{1}{2} \left\{ \frac{1}{n_i} \frac{|a_{ij}(\tau_m)|}{|a_{jj}(\tau_m)|} + \frac{1}{n_j} \frac{|a_{ji}(\tau_m)|}{|a_{ii}(\tau_m)|} \right\} \approx \sigma_{ij}^0 \tau_m \quad (10)$$

Результаты сравнения традиционной методики, основанной на измерении временной зависимости абсолютных интегральных интенсивностей кросс-пиков, с усовершенствованным подходом, описанным выше, можно увидеть на рис. 6, 7.

В случае применения традиционного подхода зависимость интегральных интенсивностей кросс-пиков фактически не поддается анализу по причине сильных флуктуаций и разброса значений, вызванных дрейфом экспериментальных параметров для разных значений времени смешивания τ_m . Также не выполняется стандартное приближение начальной скорости, поскольку диапазон используемых значений времени смешивания выходит за границы, при которых допустимо линейное приближение. Усовершенствованный подход, основанный на вычислении усредненной относительной интегральной интенсивности кросс-пиков, позволяет получить хорошо выраженную линейную зависимость полученных данных от времени смешивания.

Возможности предложенного метода демонстрируются на примере молекул моно- и дизамещенных каликс[4]аренов.

В четвертой главе описаны спектры ЯМР ^1H , COSY и NOESY производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов. На основании анализа параметров спектров ЯМР определены конформации и структурные особенности систем. Представлены результаты измерения межпротонных расстояний в сравнении с данными компьютерного моделирования молекулярных структур.

Усовершенствованная методика измерений межпротонных расстояний была апробирована на более сложных производных каликс[4]аренов. Первым соединением из этой серии стал квадроцикл на основе каликс[4]арена с замещением нижнего обода ортоксильновым мостиком, соединяющим сегменты каликс[4]аренового обода в 1-ом и 3-ем положениях (II) (см. табл. 1). На рис. 8 в качестве примера приведен двумерный спектр NOESY соединения (II).

При вычислении абсолютных значений межпротонных расстояний в качестве калибровочного использовалось расстояние между метиленовыми протонами H^7 , H^8 межсегментного мостика каликсаренового скелета (II). Выбор был обусловлен тем, что данное расстояние является наименьшим среди исследуемых пар взаимодействующих протонов.

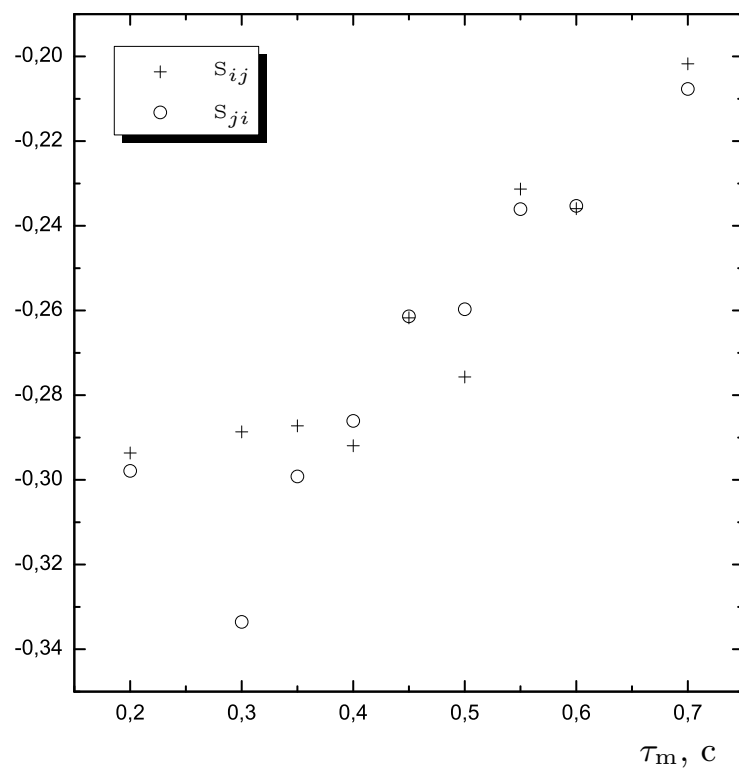


Рис. 6: Зависимость от времени смешивания τ_m абсолютной интегральной интенсивности кросс-пиков для пары протонов H^1 , H^a соединения (Va)

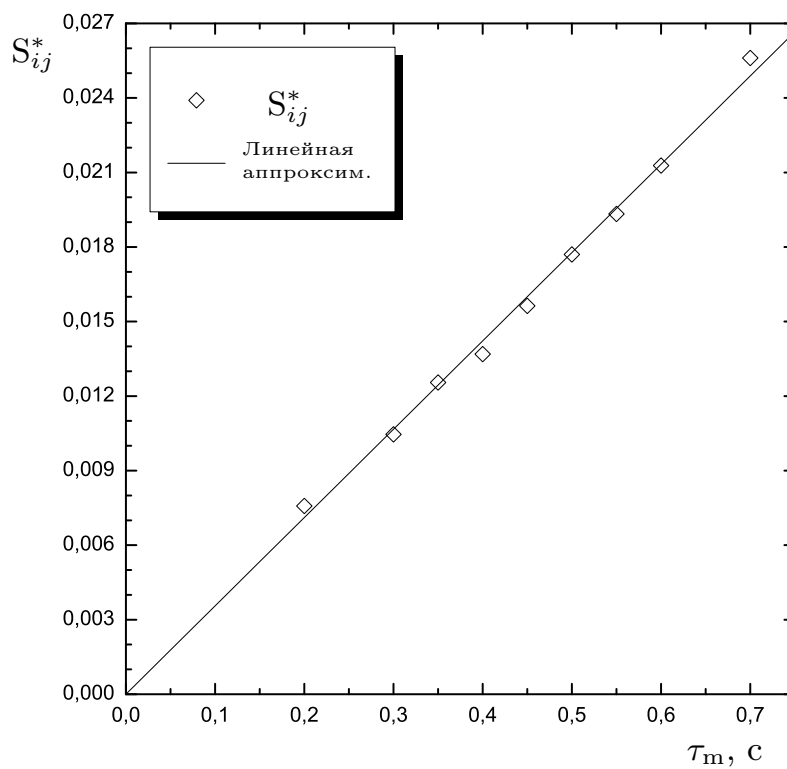


Рис. 7: Зависимость от времени смешивания усредненной относительной интенсивности кросс-пиков S_{ij}^* для той же пары протонов H^1 , H^a соединения (Va)

Полученные экспериментальные результаты измерения межпротонных расстояний в совокупности с результатами компьютерного моделирования (табл. 1) показывают хорошее соответствие. Значение расстояния между ароматическими протонами орто-ксиленовой группы (H^1 , H^2) близко к ожидаемому. Благодаря хорошему разделению линий в спектре ЯМР 1H , удалось получить значения расстояния между ароматическими протонами соседних сегментов верхнего обода (H^4 , H^5). Обычно это не удается из-за сильного перекрывания линий данных групп ядер.

Следующими объектами исследования стали структурно подобные соединения (III) и (IV) (см. рис. 4). Здесь, как и в случае соединений (Ia), (Ib) и (II), основной задачей было изучение конформации молекул в растворах и количественное определение межпротонных расстояний методом двумерной спектроскопии ЯМР NOESY. Результаты измерений представлены в табл. 2.

В главе 4 также представлены результаты исследования структуры некоторых производных бискаликс[4]аренов, использованных в работе. Первым описан бискаликс[4]арен, соединенный двумя *пара*-ксиленовыми мостиками по нижнему ободу в положе-

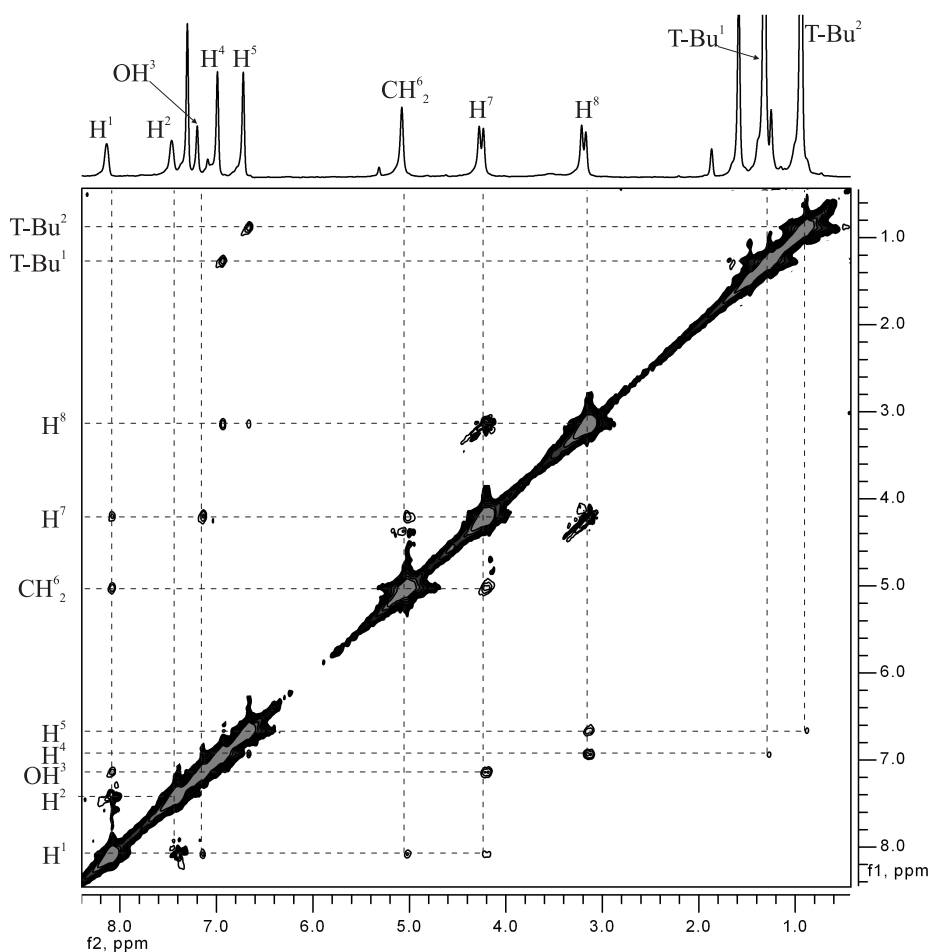


Рис. 8: Спектр NOESY соединения (II) в растворе хлороформа.
 $\tau_m = 0,2$ с

Таблица 1: Результаты измерения межпротонных расстояний для соединения (II) в растворе хлороформа и расчетные значения этих же расстояний, полученные методом компьютерного моделирования структуры. Звездочкой (*) обозначено калибровочное расстояние.

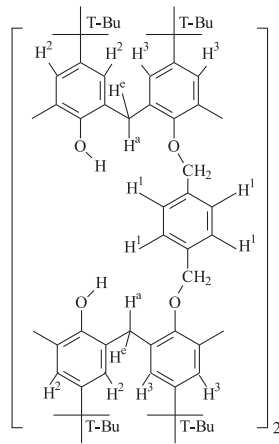
Пара протонов	г, Å	г, Å
	(хлороформ)	(рассч.)
H ¹ – H ²	2.42 ± 0.11	2.46
H ¹ – OH ³	2.55 ± 0.13	2.49
H ⁷ – H ⁸	1.8*	1.8*
H ⁴ – H ⁵	2.48 ± 0.14	2.53
H ¹ – CH ₂ ⁶	2.36 ± 0.10	2.42
OH ³ – CH ₂ ⁶	2.82 ± 0.23	2.75
OH ³ – H ⁷	2.62 ± 0.17	2.80

Таблица 2: Результаты измерения межпротонных расстояния для соединений (III) и (IV) в растворе дейтерохлороформа. Знаком (*) обозначено калибровочное расстояние.

Соединение (III)		Соединение (IV)	
Пара протонов	г, Å	Пара протонов	г, Å
H ⁷ – H ⁸	2,49*	H ⁷ – H ⁸	2,49*
H ⁷ – CH ₂ ⁵	2,74 ± 0,13	H ⁷ – CH ₂ ⁵	2,68 ± 0,12
H ³ – CH ₂ ⁵	2,87 ± 0,13	H ³ – CH ₂ ⁵	2,81 ± 0,14
H ³ – H ^{4a}	2,55 ± 0,12	H ³ – H ^{4a}	2,63 ± 0,14
H ⁷ – H ^{4a}	3,28 ± 0,23	H ⁷ – H ^{4a}	3,48 ± 0,25
CH ₂ ¹⁰ – H ^{4a}	3,49 ± 0,26	CH ₂ ⁵ – H ⁸	3,31 ± 0,24
CH ₂ ¹⁰ – H ⁸	2,75 ± 0,15	H ¹¹ – H ¹²	2,53 ± 0,13
H ³ – H ⁷	2,68 ± 0,16	H ³ – H ⁷	2,97 ± 0,19

нии 1 и 3 (Va). Совокупный анализ данных одномерного и двумерного спектров ЯМР ¹H указывает на симметричность структуры, характерную для конформаций «конус» или «1,3-альтернат». В пользу конформации «конус» свидетельствует наличие кросс-пиков между сигналами групп –ОН, ароматических протонов H¹ и аксиального протона H^a метиленового мостика каликсаренового скелета. Кроме того, в спектре NOESY наблюдаются кросс-пики ЯЭО между линиями протонов ароматической группы соседних сегмен-

Таблица 3: Результаты измерения межпротонных расстояний для соединения (Va) и результаты расчетов, полученных методом компьютерного моделирования (методы AM1 и PM3).

	Пара протонов	$r(\text{эксп.}), \text{\AA}$	$r(\text{AM1}), \text{\AA}$	$r(\text{PM3}), \text{\AA}$
	ОН – H ¹	$2,60 \pm 0,05$	2,64	2,58
	H ² – H ³	$2,59 \pm 0,06$	2,52	2,54
	H ^a – H ^e	1,76*	1,76*	1,76*
	H ^a – CH ₂	$2,30 \pm 0,02$	2,48	2,36
	H ¹ – CH ₂	$2,36 \pm 0,03$	2,43	2,38
	H ¹ – H ^a	$2,79 \pm 0,07$	2,83	2,81
	ОН – H ^a	$2,24 \pm 0,03$	1,96	2,18

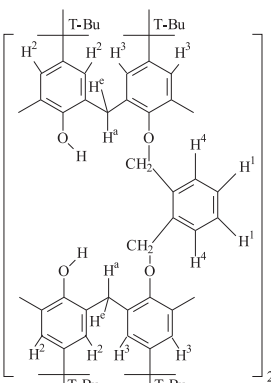
тов каликсаренового обода — H² и H³. Результаты измерений расстояний для соединения (Va), а также его структура представлены в таблице 3.

Таким же образом нами были исследованы структурно подобные соединения — (Vb) и (Vc). Соединение (Vb) представляет собой бискаликс[4]арен, соединенный двумя *орто*-ксиленовыми мостиками по нижнему ободу в положениях 1 и 3. Строение спектра в целом аналогично спектру соединения (Va). Однако ароматические протоны орто-ксиленовой группы, в отличие от пара-ксиленовой, не являются магнитно эквивалентными.

Соединение (Vc) — бискаликс[4]арен, соединенный двумя диэтиленгликолевыми мостиками по нижнему ободу в положениях 1 и 3. На основе анализа двумерного спектра NOESY для соединений (Vb) и (Vc) также определена конформация «конус». Соответствующие результаты суммированы в таблицах 4, 5. Анализ данных таблиц позволяет сделать вывод о достаточно хорошем соответствии экспериментальных и расчетных значений межпротонных расстояний.

Среди исследованных нами соединений имелся также образец димера тетратолилмочевины каликс[4]арена тетрапентилового эфира. Данное соединение в растворах, как показали данные двумерной спектроскопии NOESY, соответствует условию медленного движения. Тем не менее, время релаксации T_1 для соединения (VI) в растворах составляло значительную величину ($T_1 \simeq 0,5 \div 10$ с), а значит, при стандартном подходе необходимо использовать длительную релаксационную задержку для компенсации эффектов насыщения, что, соответственно, приводит к значительному увеличению времени эксперимента. Исходя из этих соображений, при анализе структуры данной молекулы был выбран метод анализа начальной скорости изменения интенсивностей кросс-пиков в ком-

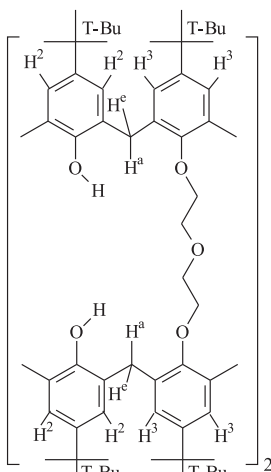
Таблица 4: Результаты измерения межпротонных расстояний и расчетов, полученных методом компьютерного моделирования (методы АМ1 и РМ3) для соединения (Vb).

	Пара протонов	r(эксп.), Å	r(АМ1), Å	r(РМ3), Å
	ОН – H ¹	2,54 ± 0,05	2,42	2,50
	H ² – H ³	2,53 ± 0,07	2,51	2,54
	H ^a – H ^e	1,76*	1,76*	1,76*
	H ^a – CH ₂	2,38 ± 0,04	2,44	2,36
	H ⁴ – CH ₂	2,42 ± 0,07	2,55	2,48
	H ⁴ – H ^a	2,21 ± 0,04	2,39	2,31
	ОН – H ^a	2,19 ± 0,06	2,11	2,23
	H ¹ – H ⁴	2,40 ± 0,06	2,42	2,39

бинации с сокращенной релаксационной задержкой. Применение усовершенствованного подхода позволило существенно сократить время эксперимента, необходимое для определения межпротонных расстояний, без уменьшения точности результатов измерения. Это также подтвердило эффективность применения усовершенствованного подхода и для соединений, по своему поведению выходящих за рамки условия предельного сужения линий, но проявляющих свойства длинных времен продольной релаксации.

В таблице 6 представлены результаты измерений межпротонных расстояний соединения (VI) в растворах бензола и циклогекса-

Таблица 5: Результаты измерения межпротонных расстояний и расчетов, полученных методом компьютерного моделирования (методы АМ1 и РМ3) для соединения (Vc).

	Пара протонов	r(эксп.), Å	r(АМ1), Å	r(РМ3), Å
	H ² – H ³	2,55 ± 0,07	2,45	2,51
	H ^a – H ^e	1,76*	1,76*	1,76*
	H ² – H ^e	2,58 ± 0,06	2,60	2,53
	ОН – H ^a	2,15 ± 0,02	2,04	2,16

на. Результаты экспериментальных измерений сравнивались с результатами, полученными методом компьютерного моделирования структуры молекулы (квантово-механический алгоритм оптимизации геометрической структуры), а также с результатами рентгеноструктурного анализа. Было установлено, что смена растворителя не оказывает существенного влияния на геометрию молекулы, т. к. различие в значениях определенных нами межпротонных расстояний не превышает экспериментальной погрешности.

Таблица 6: Экспериментальные и расчетные значения межпротонных расстояний соединения (VI) в растворах бензола и циклогексана

Пара протонов	г, Å (бензол)	г, Å (циклогексан)	г, Å (рассч.)
³ aH – 2αNH	2,16	2,11	2,08
1αNH – 2αNH	1,85	1,97	2,01
АН – 2αNH	2,74	2,98	2,88
aH – H _{ax}	2,87	3,04	2,91
aH – АН	2,34	2,45	2,39
aH – H _{eq}	2,22	2,40	2,28
АН – 1αNH	2,23	2,14	2,15
АН – H _{eq}	2,50	2,46	2,32
H _{ax} – H _{eq}	1,76	1,76	1,76

Выводы

На основе данных экспериментального изучения (одно- и двумерная спектроскопия ЯМР ^1H) и теоретического моделирования молекулярной структуры (с использованием программы МОРАС 7.0, методы АМ1 и РМ3) производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов различного строения получены следующие основные результаты:

1. С целью адаптации традиционного метода спектроскопии ЯМР NOESY к анализу молекул с малым временем корреляции τ_c (условие предельного сужения линий) и использованию сокращенных релаксационных задержек был модифицирован подход, основанный на вычислении усредненной относительной интегральной интенсивности. Показано, что использование предложенного подхода позволяет, по сравнению с традиционным, получить большую точность измерений констант скорости кросс-релаксации за данное время эксперимента либо существенно сократить время эксперимента без потери точности измерений. Методика исследования апробирована на производных каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов различного строения.
2. Установлено, что монозамещенный и 1,3-дизамещенный *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арены с замещением нижнего обода группами $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ в растворах существуют в конформации «конус». Полученные экспериментально (2D ЯМР NOESY) межпротонные расстояния находятся в хорошем соответствии с расчетными. На основе одно- и двумерной спектроскопии ЯМР определена конформация дизамещенного каликс[4]арена, соединенного по нижнему ободу орто-ксиленовым мостиком в положениях 1 и 3 — «конус», и измерены межпротонные расстояния. Показано, что при хорошем разрешении сигналов ароматических протонов (обычно перекрывающихся) можно измерить расстояние между протонами соседних ареновых колец макроцикла.
3. Методами одно- и двумерной спектроскопии (COSY, NOESY) определены межпротонные расстояния в тетразамещенных *p*-третбутилтиакаликс[4]аренах. Путем сравнительного анализа результатов эксперимента (с выявлением характеристичных кросс-пиков) и расчета для структурно аналогичных групп доказано, что тетразамещенный *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арен с замещением нижнего обода группой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OH}$ и тетразамещенный *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арен с замещением нижнего обода группой $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ в растворе существуют в конформации 1,3-альтернат.
4. Наилучшая сходимость результатов измерения и расчетов межпротонных расстояний получена для бискаликс[4]аренов.

Показано, что бискаликс[4]арены, соединенные двумя *пара*-ксиленовыми мостиками, двумя *орто*-ксиленовыми мостиками, и двумя диэтиленгликолевыми мостиками по нижнему ободу в положении 1 и 3, существуют в конформации «конус».

5. На примере изучения структуры молекулы димера тетратоллилмочевины каликс[4]арена тетрапентилового эфира показано, что усовершенствованная методика (с сокращенной релаксационной задержкой) измерения межпротонных расстояний может успешно применяться для молекул с большим временем корреляции. Установлено, что димер в растворах бензола и циклогексана существует в конформации «конус». Показано, что в ряду растворителей, используемых в данной работе, не обнаружено значительного влияния типа растворителя на геометрию исследуемых молекул, и результаты измерения межпротонных расстояний остаются в пределах экспериментальной погрешности.

Публикации автора по теме диссертации

1. **Gadiev, T. A.** Analysis of the Spatial Structure of Calixarenes in Solutions by 2-D NMR (NOESY) Spectroscopy / **T. A. Gadiev**, B. I. Khairutdinov, I. S. Antipin and V. V. Klochkov // Appl. Magn. Reson. — 2006. — v. 30, part 2. — p. 347–351
2. Stoikov, I. I. New materials based on tubular nanodimensional structures 1. Synthesis, structural studies and determination of interproton distances in solutions of functionalized thiocalix[4]arenes according to NMR spectroscopic data (NOESY) / I. I. Stoikov, D. S. Ibragimova, I. S. Antipin, A. I. Konovalov, **T. A. Gadiev**, B. I. Khairutdinov, F. H. Karataeva, V. V. Klochkov // Rus. Chem. Bull. — 2004. — v. 53, №10. — p. 2269–2275
3. **Gadiev, T. A.** Spatial Structure of Dimeric Capsules of Tetraurea Calix[4]arenes in Solutions According to 2-D NMR (NOESY) Spectroscopy / **T. A. Gadiev**, B. I. Khairutdinov, R. A. Shaikhutdinov, F. Kh. Karatayeva, A. V. Aganov and V. V. Klochkov // Appl. Magn. Reson. — 2003. — v. 25, part 2. — p. 347–351
4. **Гадиев, Т. А.** Изучение структуры каликс[4]аренов и тиакаликс[4]аренов методом двумерной NOESY-спектроскопии / **Т. А. Гадиев**, Н. И. Копытова, Д. Ш. Ибрагимова, В. В. Клочков // XII Всеросс. конф. «Структура и динамика молекулярных систем»: Сборник статей. — Й-Ола, Казань, Уфа, Москва. — 2005. — т. 1. — с. 190–194.
5. Каратаева Ф. Х. Строение *p*-третбутил-замещенных тиакаликсаренов, содержащих амидный фрагмент / Ф. Х. Каратаева, Р. Р. Вагизова, **Т. А. Гадиев**, И. И. Стойков, И. С. Антипин, В. В. Клочков // XI Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем»: Сборник статей. — Казань, 2004. — ч. 1. — с. 448–451
6. **Гадиев, Т. А.** Изучение пространственной структуры производных тиакаликс[4]аренов, содержащих амидные фрагменты / **Т. А. Гадиев**, Р. Р. Вагизова, Б. И. Хайрутдинов, Ф. Х. Каратаева, В. В. Клочков // XI Всероссийская конференция «Структура и динамика молекулярных систем»: Сборник статей. — Й-Ола, Казань, Уфа, 2004. — ч. 3. — с. 116–119
7. Каратаева, Ф. Х. Структура дизамещенного *p*-третбутилтиакаликс[4]арена. Данные 1 и 2D спектроскопии ЯМР / Ф. Х. Каратаева, Р. Р. Вагизова, **Т. А. Гадиев**, И. И. Стойков, И. С. Антипин, В. В. Клочков // Тезисы докладов XIII-ой Всероссийской конференции «Структура и динамика молекулярных систем». Й-Ола, Уфа, Казань, Москва, РФ. 25 июня–1 июля. 2006 г. — с. 109

8. Karataeva, F.Kh. The structure of some thiacalixarene derivatives containing amide fragment. Data of NMR 2D (NOESY) spectroscopy / F.Kh. Karataeva, R.R. Vagizova, **T. A. Gadiev**, I.I. Stojkov, I. S. Antipin, V. V. Klochkov // Book of abstracts of Second International Symposium "NMR in Condensed matter". — Saint Petersburg State University. — 2005. — p. 85
9. Каратаева, Ф. Х. Строение монозамещенного *p*-трет-бутил-тиакаликс[4]арена / Ф. Х. Каратаева, Р. Р. Вагизова, **Т. А. Гадиев**, И. И. Стойков, И. С. Антипин, В. В. Клочков // XII Всеросс. конф. «Структура и динамика мол. систем»: Тез. докл. — Й.-Ола, Уфа, Казань, М., 2005. — с. 94
10. Каратаева, Ф. Х. Изучение строения производных *p*-третбутил-тиакаликсаренов, содержащих амидный фрагмент методами ЯМР 1D и 2D спектроскопии / Ф. Х. Каратаева, Р. Р. Вагизова, **Т. А. Гадиев**, И. И. Стойков, И. С. Антипин, В. В. Клочков // Тезисы докл. IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях». Изд-во: Полиграф. комплекс физического факультета. Казань, КГУ. Апрель, 4–7. — 2005. — с. 69
11. **Гадиев, Т. А.** Измерения межпротонных расстояний и изучение пространственной структуры органических молекул замещенных каликс[4]аренов методом двумерной ЯМР-спектроскопии / **Т. А. Гадиев**, Б. И. Хайрутдинов, Д. Ш. Ибрагимова, В. В. Клочков // Тезисы докладов Юбилейной научной конференции физического факультета. — Казань, 10 ноября 2004. — с. 65
12. **Гадиев, Т. А.** Изучение пространственной структуры замещенных каликс[4]аренов в димерной и мономерной формах в растворах / **Т. А. Гадиев**, Б. И. Хайрутдинов, В. В. Клочков, И. И. Стойков, И. С. Антипин // X Всеросс. конф. «Структура и динамика молекулярных систем»: Тез. докл. — Казань, 2003. — с. 199–202
13. **Гадиев, Т. А.** Исследование влияния среды на пространственную структуру замещенных каликсаренов / **Т. А. Гадиев**, Б. И. Хайрутдинов // II Международная конференция по новым технологиям и приложениям современных физико-химических методов (ядерный магнитный резонанс, хроматография/масс-спектрометрия, ИК-Фурье спектроскопия и их комбинации) для изучения окружающей среды, включая секции молодых ученых Научно-образовательных центров России: Тез. докл. — Ростов-на-Дону. — 15–21 сентября, 2003.
14. Хайрутдинов, Б. И. Изучение возможности сокращения времени задержки в методе NOESY / Б. И. Хайрутдинов, **Т. А. Гадиев**, Р. А. Шайхутдинов, В. В. Клочков // IX Всеросс. конф. «Структура и динамика молекулярных систем»: Тез. докл. — Й.-Ола, 2002 г. — с. 178